

Aus der Wissenschaftlichen Einrichtung
Klinik für Klauentierkrankheiten und Fortpflanzungskunde
im Fachbereich Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

SULFONAMIDAPPLIKATIONEN ÜBER EINEN MILCHAUSTAUSCHER
BEI GESUNDEN KÄLBERN

(Aufnahme, Verträglichkeit, Blutkonzentrationen)

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Michael B e r g e r
Tierarzt aus Berlin

Berlin 1973
Journal-Nr. 816

Aus der Wissenschaftlichen Einrichtung
Klinik für Klauentierkrankheiten und Fortpflanzungskunde
im Fachbereich Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

SULFONAMIDAPPLIKATIONEN ÜBER EINEN MILCHAUSTAUSCHER
BEI GESUNDEN KÄLBERN

(Aufnahme, Verträglichkeit, Blutkonzentrationen)

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Michael B e r g e r
Tierarzt aus Berlin

Berlin 1973
Journal-Nr. 816

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin



Fachbereichsvorsitzender: Prof. Dr. H.J. Sinell
Referent : Prof. Dr. M. Mülling
Korreferent : Prof. Dr.Dr.Dr. G. Schützler

Tag der mündlichen Prüfung: 11.7.1973

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1.	EINLEITUNG	1
2.	SCHRIFTTUM	3
2.1.	Sulfonamidkonzentrationen	3
2.2.	Sulfamethazin	7
2.3.	Sulfadimethoxin	10
2.4.	Sulfamethoxydiazin	12
2.5.	Sulfamethoxypyrazin	13
2.6.	Sulfaaethoxypyridazin	14
2.7.	"Medizinalfutter"	14
3.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	16
3.1.	Tiermaterial	16
3.2.	Methodik und Versuchsanordnung	17
3.3.	Versuchsergebnisse	19
3.3.1.	Sulfamethazin (SULMET)	19
3.3.2.	Sulfadimethoxin (THERACANZAN)	25
3.3.3.	Sulfametin (BAYRENA)	30
3.3.4.	Sulfamethoxypyrazin (KELFIZIN)	35
3.3.5.	Sulfaaethoxypyridazin (CYSUL)	40
4.	DISKUSSION	45
5.	ZUSAMMENFASSUNG	51
6.	LITERATURVERZEICHNIS	54



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. EINLEITUNG

Im Zuge der Umstrukturierung der Landwirtschaft wird die "Massentierhaltung" noch weiter an Bedeutung gewinnen. Gerade aber die Aufstallung von großen Tierzahlen auf engem Raum stellt den Tierarzt u.a. hinsichtlich prophylaktischer und therapeutischer Maßnahmen vor besondere Aufgaben. Dabei bringen selbstverständlich auch die Kälbergroßbetriebe eine Fülle von neuen Problemen mit sich.

In diesen großen Kälberbeständen haben wir es vorwiegend mit Erkrankungen des Verdauungs- und Respirationstraktes zu tun. Die medikamentelle Behandlung wird hinsichtlich der zu verabreichenden Präparate in vielen Fällen gleichlautend wie beim Einzeltier sein, die Darreichungsform wird sich aber unterschiedlich gestalten müssen, wobei sich vor allem der Einsatz eines sogenannten "Medizinalfutters" anbietet.

Aufgrund zahlreicher Literaturangaben über gute Therapieerfolge mit Sulfonamiden bei infektiösen Erkrankungen der Kälber sollten diese Arzneistoffe bei der Erstellung eines "Medizinalfutters" unbedingt berücksichtigt werden. Die Verabreichung der Sulfonamide darf dabei natürlich nicht kritiklos erfolgen, sondern bedarf einer vorherigen eingehenden Überprüfung. So müssen Aufnahme und Verträglichkeit, Verteilung in der Tränke, geeignete Dosis, Verhalten der Wirksamkeit bei gleichzeitiger Applikation mit anderen Präparaten und nach Lagerung im Milchaustauscher sowie Ausscheidungsdauer nach Absatz des sulfonamidhaltigen "Medizinal-

futters" besonders aufmerksam verfolgt werden.

Von Herrn Professor Mülling wurde mir daher die Aufgabe gestellt, fünf Sulfonamide über einen Milchaustauscher an Kälber zu verabreichen und die Aufnahme, die Verträglichkeit sowie die Vollblut- und Plasmakonzentrationen zu kontrollieren.

2. SCHRIFTTUM

2.1. Sulfonamidkonzentrationen

Die Konzentration der Sulfonamide im Blut - Vollblut oder Serum - ist einerseits von den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Präparates, andererseits von den konstitutionell verschiedenen physiologischen Vorgängen im Organismus abhängig (EGGER, 1943). Der Blutgehalt gibt dabei lediglich sofort nach intravenöser Applikation die resorbierte Menge genau wieder. Zu jedem späteren Zeitpunkt und bei jeder anderen Verabreichungsart stellt er stets die Summe von Resorption, Diffusion in die Gewebe, Abbau durch Oxydation und Hydrolyse und Elimination dar (DOST, 1953).

Nach oralen Gaben wird die Resorption der Sulfonamide durch den Füllungszustand des Gastrointestinaltraktes, von Motilitäts- und Sekretionsschwankungen sowie von der qualitativen Zusammensetzung der Nahrung beeinflusst. Neben der Wasser- und Fettlöslichkeit sollen Hilfsmechanismen, wie sie bei der Lipoidresorption in der Gestalt der Gallensäuren wirksam werden, eine Rolle spielen.

EGGER (1943) weist jedoch darauf hin, daß nicht die

Höhe der Blutkonzentrationen, sondern der Gewebsspiegel für den therapeutischen Effekt maßgeblich ist, da sich die meisten Infektionen nicht im Blut, sondern im Gewebe abspielen. Im Gegensatz zu DETTLI (1961) ist er der Meinung, daß nach Kenntnis der Verteilungsverhältnisse für die einzelnen Sulfonamide, ausgedrückt durch die Verteilungsquotienten, von den Ergebnissen der Blutanalysen auf die Höhe der Gewebsspiegel geschlossen werden kann, da zu jeder Blutkonzentration eine bestimmte charakteristische Gewebskonzentration gehört.

In diesem Zusammenhang führt SOHN (1966) an, da in seinen Versuchsgruppen hohe individuelle Abweichungen von den ermittelten Durchschnittswerten auftraten, daß aus den Blutkonzentrationen eine genaue Berechnung der Organkonzentrationen nicht möglich erscheint. Er stimmt aber WALTER und HEILMEYER (1954) sowie HINZ (1960) zu, daß Blutwerte als Maßstab für Organwerte dienen können, da die Verteilungsquotienten von individuellen Schwankungen abgesehen für die einzelnen Organe doch weitgehend spezifisch sind. So stellte er bei seinen Untersuchungen mit Sulfadimethoxin bei Kälbern einen Abfall der Sulfonamidkonzentrationen in folgender Reihenfolge fest: Niere - Leber - Herz - Lunge - Muskel.

Der durch eine bestimmte Dosis erzielbare sogenannte "therapeutische Blutspiegel" spielt nach wie vor eine große Rolle. Dies gilt nicht zuletzt für die Sulfonamide. Aus der Humanmedizin ist zum Beispiel bekannt, daß für das Sulfadiazin, das Sulfamethoxydiazin, das Sulfamethoxypyridazin und das Sulfamethyldiazin eine Relation zwischen Blutgehalt und Wirkung besteht und zwar sowohl gegenüber grampositiven als auch gegenüber gramnegati-

ven Bakterien (WALTER, 1963). Widerlegt ist aber seit langem, daß das Präparat, welches bei einer bestimmten Dosierung den höchsten Blutspiegel erreicht, auch das wirksamste ist. Nicht zuletzt ist zu beachten, daß jedes Sulfonamid oder auch jede andere exogen zugeführte Substanz biochemischen Prozessen unterworfen ist.

Die Acetylierung, die vorwiegend in der Leber, allerdings auch in allen anderen Geweben stattfinden soll, ist als Metabolierungsreaktion anzusehen (WINKLER und CUTTING, 1940; WALTER, 1963). Sulfonamide, die an der paraständigen Aminogruppe acetyliert sind, haben keine bakteriostatische Wirksamkeit. Es erhöht sich zumeist die Toxizität, und die Löslichkeit nimmt ab (SCHÖNFELD und KIMMIG, 1948).

Die Acetylierung an der Amidogruppe dagegen verbessert die Wirksamkeit des Sulfanilamids.

Die als Entgiftungsprodukte angesehenen acetylierten Sulfonamide sollen im Harn schneller ausgeschieden werden als die freien Sulfonamide (HEILMEYER, 1965).

KIEHN, (1969) konnte dies allerdings nur für zwei Sulfonamide, dem N - isopropyl - 4 - chlor - 5 - sulfanilamido - pyridazinon und dem N - cyclo - hexanyl - 4 - chlor - 5 - sulfanilamido - pyridazinon, bestätigen.

Der Acetylierungsvorgang hängt vom Vorhandensein des Fermentes Acetylase ab, das wiederum erst im Zusammenwirken mit einem Coenzym, bestehend aus einer Thiol-Gruppe und der Panthotensäure, voll wirksam wird. Außerdem ist für diesen Energie verbrauchenden Vorgang noch ATP nötig (KALOW, 1962).

Die Acetylierungsrate ist bei jedem Sulfonamid, bei jeder Tierart und jedem Tier unterschiedlich. TRAUT

und KUEMMERLE (1960) geben sie mit 5 bis 30 % des im Blut vorhandenen Gesamtsulfonamidgehaltes an.

Dagegen gibt WALTER (1963) beim Menschen die Acetylierungsrate im Blut als weitgehend einheitlich zwischen 2 und 10 % liegend an. Für das Sulfamethoxydiazin (I) und das Sulfadimethoxin (II) gibt er folgende Werte an:

Acetylierter Anteil sowie Glukuronid- anteil in		
	Blut	Urin
I	10 %	20-30 % (20 % Glukuronid)
II	10 % (6-15 %) (3-9 % Gluk.)	9-15-20 % (79-84 % Gluk.)

Von besonderem Interesse ist die Eiweißbindung. Eine hohe Eiweißbindung wird negativ beurteilt, da sie das Diffusionsvermögen in die extravaskulären Flüssigkeiten, in den Liquor, das Plasmaexsudat und den Ascites beeinträchtigt. Hoch eiweißgebundene Sulfonamide sind außerdem antibakteriell weitgehend unwirksam. Auf diese Inaktivierung wurde bereits 1942 von DAVIS hingewiesen. ANTON (1960) sowie NEWBOULD und KILPATRICK (1960) haben diese Beobachtung auch bei hoch gebundenen Langzeitsulfonamiden gemacht.

Sicher stimmt es, daß Sulfonamide partiell an Serum-eiweiß gebunden werden und daß nur der ungebundene, freie Anteil bakteriostatisch wirksam ist. Doch darf man nicht daraus schließen, daß das am wenigsten gebundene Sulfonamid für die praktische Therapie das geeignetste ist, denn die Eiweißbindung ist reversibel, und es stellt sich ständig ein Gleichgewicht zwischen gebundenem und freiem Sulfonamid ein (SONNTAG, 1968).

Die Eiweißbindung erfolgt an mehreren Eiweißfraktionen.

WÖHLER und SPECKMANN (1960) sowie TOTH und Mitarbeiter (1961) stellten fest, daß es eine alleinige Bindung an Albumine nicht gibt. Sie fanden die jeweils größten Sulfonamidmengen in der Gamma - Globulin - Fraktion, dann in der Alpha - 1 - und Alpha - 2 - Globulinfraktion und bei einzelnen Sulfonamiden auch in der Albuminfraktion.

Nach GENAZZANI und PAGNINI (1963) sind für die Bindungskapazität folgende Faktoren verantwortlich: Molekülstruktur, die Konzentration des Sulfonamids sowie Quantität und Qualität der Serumproteine.

Aus diesen bisherigen Kenntnissen kann man schließen, daß die Blutkonzentration eines Sulfonamides nicht gleichbedeutend mit einer hohen Gewebskonzentration sein muß und daß auch die Wirkung eines Sulfonamides in vivo nicht unbedingt an hohe Blutspiegel gebunden ist. Deshalb kann es auch einen für alle Sulfonamide verbindlichen sogenannten "therapeutischen Blutspiegel" nicht geben.

2.2. Sulfamethazin

Erste Ergebnisse über Blutkonzentrationen nach Gaben von Sulfamethazin wurden von SCHEIDY und TILLSON (1947) mitgeteilt. Sie verabreichten 7 bis 10 Monate alten Rindern 70 mg/kg KGW Sulfamethazin in 6 %iger oder 10 %iger Lösung intravenös, wobei nach 1 oder 2 Stunden

Plasmakonzentrationen von durchschnittlich 17,0 mg% erreicht wurden. Die mittlere Konzentration nach 24 Stunden betrug 5,1 mg%.

MÜLLING (1959) erreichte bei Rindern durch intravenöse, intramuskuläre oder orale Gaben beziehungsweise durch Kombination einer intravenösen und oralen Applikation von 0,1 g/kg KGW Sulfamethazin an drei beziehungsweise fünf aufeinanderfolgenden Tagen in jedem Fall Blutkonzentrationen von 4 - 7 mg%.

Bei Kälbern empfahl FRANCIS (1947) zur Erreichung eines "therapeutischen Blutspiegels" eine Initialdosis von 0,1 g/kg KGW Sulfamethazin und eine Erhaltungsdosis von 0,05 bis 0,1 g/kg KGW. Diese Empfehlung deckt sich in etwa mit den Erfahrungen von HEIDRICH und MÜLLING (1960), die für die Therapie infektiöser Erkrankungen des Rindes eine intravenöse Initialdosierung von 0,1 g/kg KGW Sulfamethazin und orale Nachdosierungen von 0,1 oder auch nur 0,08 g/kg KGW vorschlagen.

Sulfamethazinblutkonzentrationen bei Kälbern wurden ferner von SCHROEDER und Mitarbeitern (1949) mit folgendem Ergebnis bestimmt:

Subcutane Applikation:

<u>Dosis</u>	<u>Maximalwert</u>	<u>24 Std.-Wert</u>
1.Tag: 0,143 g/kg KGW	13,0 mg% (8 Std.)	7,2 mg%
2.Tag: 0,071 g/kg KGW	13,0 mg% (4 Std.)	7,0 mg%
3.Tag: 0,071 g/kg KGW	11,0 mg% (4 Std.)	6,0 mg%

Orale Applikation:

<u>Dosis</u>	<u>Maximalwert</u>	<u>24 Std.-Wert</u>
1.Tag: 0,143 g/kg KGW	14,9 mg% (4 Std.)	9,8 mg%
2.Tag: 0,071 g/kg KGW	14,2 mg% (4 Std.)	8,3 mg%
3.Tag: 0,071 g/kg KGW	12,4 mg% (4 Std.)	6,9 mg%

Auf die gute systemische und lokale Verträglichkeit von Sulfamethazin bei Kälbern weisen HEIDRICH und BENTHIEN (1960) hin. Hinsichtlich des Sulfonamidgehaltes im Blut stellten sie fest, daß eine subkutane oder orale Initialdosierung von 0,1 g/kg KGW und eine Nachdosierung von 0,075 bzw. 0,1 g/kg KGW eine Konzentration von 4 - 6 mg% sichert.

Die Applikation von Sulfamethazin über die Tränke bei gesunden Kälbern bei gleichzeitiger Bestimmung der Plasmakonzentrationen führten MÜLLING und HENNING (1971) durch. Bei einer täglichen Dosis von 50 mg/kg KGW, verteilt auf die Morgen- und Abendtränke, wurden nach der zweiten Tränkung im Mittel Werte von über 5 mg% erzielt. Bei einer täglichen Menge von 75 mg/kg KGW waren bereits nach der ersten Tränkung Werte von über 5 mg% ersichtlich, die auch in jedem Fall über die Versuchszeit von 5 Tagen gehalten wurden. Eine weitere Erhöhung auf täglich 100 mg/kg KGW führte bereits zu einer Kumulation. Bei dieser hohen Dosis kam es ferner teilweise zu einer verzögerten Tränkeaufnahme beziehungsweise zu einer Tränkeverweigerung.

Die therapeutische Erprobung von Sulfamethazin bei Kälberkrankheiten führten bereits 1949 HAYES und WRIGHT durch. Sie behandelten am Diphtheroid erkrankte Kälber mit zweitägigen Sulfamethazingaben in Höhe von

0,75 bzw. 1,5 g/0,5 kg KGW. In 90 % der Fälle wurde eine völlige Heilung erzielt, bei 1,8 % der Tiere trat eine Besserung ein und nach erneuter Behandlung Heilung. Toxische Erscheinungen wurden nicht beobachtet.

Auch MÜLLING und BENTHIEN (1962) berichten über gute Behandlungserfolge mit Sulfamethazin bei Kälbern. Sie verabreichten den an Pneumonie oder Diarrhoe erkrankten Tieren oral oder subkutan eine tägliche Dosis von 0,1 g/kg KGW Sulfamethazin und konnten damit 43 von 46 Kälbern heilen.

Umfangreiche Behandlungsversuche mit Sulfamethazin bei verschiedenen Krankheiten des Rindes wurden von QUERNHORST (1958) und MÜLLING und BENTHIEN (1962) vorgenommen. Dabei wurden allgemein gute Therapieergebnisse erzielt.

2.3. Sulfadimethoxin

Während in der Humanmedizin über dieses Sulfonamid umfangreiche Untersuchungen vorliegen, sind am Nutztier bisher nur wenige Erfahrungen gesammelt worden.

STOWE und SISODIA (1963) verabreichten 6 Kühen 214 mg/kg KGW Sulfadimethoxin intravenös und erreichten damit nach einer Stunde eine mittlere Plasmakonzentration von 32,4 mg%. Nach 12, 18 und 24 Stunden waren Werte von 8,9 , 6,2 und 4,8 mg% ersichtlich.

Die wesentlich geringere Dosis von 100 mg/kg KGW Sulfadimethoxin verabfolgte SOHN (1966) 7 Kühen und 5 Kälbern intravenös. Er beobachtete, daß bei den Kühen im Durchschnitt die Blut- und Plasmakonzentrationen in der Zeit zwischen 2 und 24 Stunden nach der Applikation von 16,53 bzw. 20,29 mg% auf 4,12 bzw. 5,53 mg% abfielen. Bei den Kälbern erfolgte ein Abfall der Werte von 17,61 bzw. 20,51 mg% auf 3,99 bzw. 4,75 mg%.

Bei gleicher Dosis und Applikationsart stellten HEIDRICH und Mitarbeiter (1969) bei 12 Kühen im Mittel folgende Plasmakonzentrationen fest:

1	6	12	24	Stunden
24,4	13,4	8,9	5,37	mg%

Über Therapieversuche mit Sulfadimethoxin berichtete BADER (1964). Behandelt wurden 66 Kühe, die an Mastitis, Pneumonie, Endometritis, Enteritis oder Panaritium erkrankt waren. Bei intravenöser Verabreichung betrugen die Initialdosis 40 mg/kg KGW und die Nachdosierungen 20 mg/kg KGW. Der Therapieerfolg wurde mit 86 % angegeben.

Auch REHM und RIEDER (1964) berichten über Therapieversuche mit Sulfadimethoxin. Sie behandelten 550 Rinder mit unterschiedlichen Dosierungen und kommen zu dem Ergebnis, daß mit einer Dosis von 25 - 40 mg/kg KGW Sulfadimethoxin optimale therapeutische Erfolge zu erzielen sind. Sie führen ferner an, daß im Gegensatz zum Sulfamethazin, für das 5 mg% als therapeutisch notwendiger Blutgehalt gefordert wird, für das Sulfadimethoxin nur 2 mg% direkt reagierendes Sulfonamid im Vollblut für eine erfolgreiche Therapie beim Kind notwendig sind.

2.4. Sulfamethoxydiazin

Das Sulfamethoxydiazin oder Sulfametin ist in der Humanmedizin seit Jahren als gut wirksames Sulfonamid bekannt. WÖHLER und Mitarbeiter (1961), die die Eiweißbindung des Sulfametins und die Konzentrationen im Serum, in Geweben, im Liquor und in der Galle vom Menschen untersuchten, stellten fest, daß nach oraler Applikation von 2 g kein höherer Serumgehalt nachweisbar ist als nach Gaben in Höhe von 1 g. Das wird mit einer schnelleren Abwanderung in das Gewebe bei einer quantitativ nicht sehr großen Eiweißbindung erklärt. Das Abfallen des Sulfonamidgehaltes im Serum über 24 Stunden erfolgte nur relativ langsam und weist damit das Sulfametin als ein typisches "Langzeitsulfonamid" aus.

Über Blutkonzentrationen nach Sulfonamidgaben bei verschiedenen Haustieren berichtet SONNTAG (1968). Dabei wurde ersichtlich, daß beim Rind nach einer intramuskulären Verabfolgung von 60 mg/kg KGW Sulfametin oder Supronal in der Zeit von 8 - 24 Stunden nach der Applikation der Sulfametinserumgehalt um etwa 100 % höher war.

SILVESTRI und Mitarbeiter (1967) konnten bei 5 Färsen nach einer intravenösen Dosis von 50 mg/kg KGW Sulfametin 24 Stunden später noch Plasmawerte um 2 mg% nachweisen.

Nach einer einmaligen intravenösen Applikation in Höhe von 100 mg/kg KGW an 10 gesunde Kühe beobachteten HEIDRICH und Mitarbeiter (1969) 24 Stunden danach noch einen

mittleren Plasmawert von 4,8 mg%.

Über die klinische Anwendung und deren Erfolge berichteten bisher DELLBRÜGGE (1967) und SONNTAG (1968).

Das Sulfonamid wurde neben anderen Tierarten bei zahlreichen bakteriellen Infektionen des Rindes und Kalbes eingesetzt. In den meisten Fällen wurde für die erste Behandlung eine Dosis von 30 mg/kg KGW und für erforderliche Nachbehandlungen eine Dosis von 15 - 20 mg/kg KGW angewandt. Die Heilungsquote lag bei 80 %.

2.5. Sulfamethoxypyrazin

Über das Sulfamethoxypyrazin gibt es im veterinärmedizinischen Schrifttum für die Wiederkäuer nur erste Angaben über Blutkonzentrationen.

SILVESTRI und Mitarbeiter (1967) verabreichten 5 Färsen 100 mg/kg KGW oral. Dabei wurden nach 6 - 9 Stunden Plasmawerte um 13 mg% erreicht. Nach einer intravenösen Applikation von 50 mg/kg KGW lagen die 24-Stundenwerte bei 2,5 mg%.

Nach einer intravenösen Applikation von 100 mg/kg KGW Sulfamethoxypyrazin konnten HEIDRICH und Mitarbeiter (1969) bei 10 Kühen im Mittel folgende Plasmawerte nachweisen:

1	6	12	24	Stunden
26,2	14,8	10,1	6,2	mg%

2.6. Sulfaaethoxypyridazin

Erste Berichte über das noch nicht im Handel befindliche Sulfonamid liegen von JAESCHKE (1964) beim Pferd vor. Er konnte nach einer intravenösen Gabe von 100 mg/kg KGW 48-Stundenplasmawerte von 5,6 - 13,5 mg% nachweisen. Eine Dosis von 50 mg/kg KGW ließ nach 24 Stunden Werte zwischen 7,4 und 9,7 und eine Dosis von 30 mg/kg KGW Werte zwischen 5,3 bis 11,8 mg% erkennen.

Beim Rind wurde von HEIDRICH und Mitarbeitern (1969) nach einer intravenösen Applikation von 100 mg/kg KGW ein mittlerer 24-Stundenwert von 10,1 mg% im Plasma festgestellt.

2.7. "Medizinalfutter"

Seit einigen Jahren erscheint der Begriff "Medizinalfutter", häufig mit negativem Vorzeichen, immer wieder im Schrifttum. Aus der Sicht des Tierarztes befaßt sich JANIÄK (1964) intensiv mit dem Problem der Massenbehandlung von Tieren und dem Begriff "Medizinalfutter". Er versteht unter der Massenbehandlung mit "Medizinalfutter" eine Abgabe von Medikamenten im voraus zubereiteten Futter an ganze Gruppen von Tieren, ohne der individuellen Dosierung oder Verabreichung Rechnung zu tragen. Das "Medizinalfutter" sollte jedoch nur nach genauer Diagnose durch den Tierarzt und auf dessen Rezept hin abgegeben werden.

KAEMMERER (1970) erläutert den Verbund zweier Faktoren, den das Wort "Medizinalfutter" enthält. Da ist auf der einen Seite die Therapie und auf der anderen Seite die Tierernährung. Der Sinn eines Arzneistoffes im Futtermittel kann es jedoch nicht sein, Imbalancen zu nivellieren, sondern das Medizinalfutter hat die Aufgabe, Schäden infolge bestimmter Noxen im Großbestand zu verhindern.

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Tiermaterial

Die Untersuchungen wurden an 50 gesunden Deutschen schwarzbunten Kälbern durchgeführt, wobei jedes Tier zweimal im Abstand von 14 Tagen in den Versuch genommen wurde.

Das Alter der Tiere betrug bei Versuchsbeginn im Mittel 19,33 Tage, das Körpergewicht 49,6 kg. 14 Tage später - zweiter Versuchsgang - hatten die Kälber ein mittleres Gewicht von 72,16 kg.

Bis zum fünften Lebenstag erhielten die Kälber Kolostralmilch und wurden dann auf den Milchaustauscher MILKIVIT I (Fa. Throuw & Co), der folgende Zusammensetzung hat, umgestellt:

- 70,0 % Magermilchpulver
- 18,0 % Fett (Rinderfett, Schweinefett, Kokosfett, Sojalecithin i.V. 7:6:4:1)
- 5,0 % Süßmolkenpulver
- 2,5 % Vitamin-Vormischung für Kälber, gebunden an Quellstärke
- 2,0 % Mineralstoffmischung für Kälber
- 1,2 % Traubenzucker (Glukose)
- 1,0 % Maisquellstärke teilverz. (Promelka)
- 0,3 % antibiotische Vormischung (120 mg Oxytetracyclin/kg Mischfutter)

Der Milchaustauscher wurde in einer Konzentration von 150 g/l Wasser verabreicht.

3.2. Methodik

Zur Anwendung kamen die nachfolgend aufgeführten Sulfonamide:

Handels- name	Firma	Kurzbe- zeichnung	chemische Bezeichnung
SULMET	Cyanamid	Sulfamethazin	2-Sulfanilamido- 4,6-dimethyl- pyrimidin
KELFIZIN	Farmitalia	Sulfamethoxy- pyrazin	2-Sulfanilamido- 3-methoxy- pyrazin
THERA- CANZAN	Therapogen	Sulfadi- methoxin	6-Sulfanilamido- 2,4-dimethoxy- 1,3-diazin
CYSUL	Cyanamid	Sulfaaethoxy- pyridazin	Sulfanilamido- 6-aethoxy- 3-pyridazin
BAYRENA	Bayer	Sulfamethoxy- diazin, Sulfametin	2-Sulfanilamido- 5-methoxy- pyrimidin

Die Sulfonamide Kelfizin, Theracanzan, Cysul und Bay-Rena wurden in täglichen Mengen von 2 x 25 und 2 x 50 mg/kg KGW verabreicht. Sulmet in einer täglichen Dosis von 2 x 50 und 2 x 75 mg/kg KGW.

Die Applikation erfolgte um 8.00 bzw. 15.00 Uhr mit der Morgen- beziehungsweise Abendtränke. Die jeweilige Sulfonamidmenge wurde der Tränke unmittelbar vor der Fütterung (Eimertränke) zugesetzt und intensiv vermischt.

Die Dauer der Medikation betrug 5 Tage, wobei das jeweilige Sulfonamid am 5. Tag nur noch morgens verabreicht wurde.

Blutentnahmen erfolgten am 1. Tag um 8.00, 10.00, 12.00 und 14.00 Uhr, am 2., 3. und 4. Tag um 8.00 und 14.00 Uhr und am 5., 6. und 7. Tag nur noch um 8.00 Uhr.

Die Untersuchungen der Blutproben wurden nach der von Bratton und Marshall (1939) entwickelten, von Druey und Oesterheld (1942) modifizierten und schließlich noch von Rieder (1959) variierten und empfohlenen Methode zur Bestimmung des Gehalts an freiem Sulfonamid im Blut durchgeführt. Bestimmt wurde der Gehalt im Vollblut und im Plasma. Der Arbeitsvorgang und die erforderlichen Reagenzien werden ausführlich von Kraatz (1965) beschrieben.

Für die erforderlichen photometrischen Messungen wurde das Zeiss - Spektralphotometer PMQ II mit Küvetten von einer Schichtdicke von 1 cm verwendet. Die Proben wurden ohne Filter bei einer Wellenlänge von 540 nm gemessen. Bezugslösung zur Einstellung des Wertes für eine 100 %ige Durchlässigkeit war Aqua bidestillata.

Die Berechnung der Ergebnisse erfolgte nach der bereits von SOHN (1966) beschriebenen Methode.

Die Tränkeaufnahme wurde durch die Art (zügig, verzögert) und durch die Menge (vollständig, unvollständig) erfaßt.

Im Zusammenhang mit der Verträglichkeit wurden ferner 2 x täglich das Allgemeinbefinden, die Kotbeschaffenheit und die Körpertemperatur kontrolliert.

Eine statistische Absicherung der aufgetretenen Differenzen zwischen den Werten junger und älterer Kälber wurde nicht vorgenommen, da sie sich zufällig ergaben und nicht in der Fragestellung der Versuche vorgesehen waren.

3.3. Versuchsergebnisse

Das Allgemeinbefinden, die Kotbeschaffenheit und die Körpertemperatur wurden durch die Sulfonamidapplikationen nicht beeinflußt. Auch die Tränkeaufnahme war mit Ausnahme der unter 3.3.1. aufgeführten Fälle gut.

3.3.1. Sulfamethazin (SULMET)

Mit einer täglichen Dosis von 2 x 75 mg/kg KGW wurden bereits nach 6 Stunden Sulfonamidkonzentrationen von über 5 mg% erreicht. Nach 48 Stunden waren Werte zwischen 8 und 10 mg% ersichtlich. 24 Stunden nach der letzten Applikation betrug der mittlere Blutgehalt noch um 6 mg%. (Abb.1, Tab.1)

Die gleiche Versuchsanordnung ergab nach 14 Tagen weitgehend identische Werte. (Abb.2, Tab.1)

Der mit einer Dosis von 2 x 75 mg/kg KGW SULMET versetzte Milchaustauscher wurde allgemein zögernd und unvollständig (bis zu 1,5 l Tränke) aufgenommen.

Eine Dosierung von 2 x 50 mg/kg KGW ergab am zweiten Tag einen Sulfonamidgehalt im Blut von über 5 mg%. Nach 48 Stunden lagen die Werte bei etwa 6 mg%. 24 Stunden nach der letzten Applikation betrugen die Konzentrationen noch über 3 mg%. (Abb.3, Tab.2)

Bei dem 2.Versuchsdurchgang traten bei den selben Kälbern höhere Werte auf. Bereits nach 24 Stunden wurden Werte um 6 mg% erreicht, und 24 Stunden nach der letzten Applikation lag die Sulfonamidkonzentration noch immer über 5 mg%. (Abb.4, Tab.2)

Bei dieser Dosishöhe wurde die Tränke vollständig und zügig aufgenommen.

1. Tabelle

SULMET 2 x 75 mg/kg KGW

Alter, Gewicht, Milchaustauschermenge pro Tränke (MAT),
Individualdosis Sulfonamid pro Tränke (I.D.)

1. Versuchsreihe

- junge Tiere -

2. Versuchsreihe

- ältere Tiere -

Kalb (Nr.)	Alter (Tage)	Gew. (kg)	MAT (l.)	I.D. (g.)	Gew. (kg)	MAT (l.)	I.D. (g.)
1	22	47	4,0	3,5	60	4,0	4,5
2	18	46	3,5	3,6	63	4,0	4,6
3	18	44	3,5	3,3	64	4,0	4,8
4	15	50	3,5	3,7	67	4,0	5,0
5	16	48	3,5	3,5	63	4,0	4,7
$\bar{x}$	18	47	3,6	3,5	63	4,0	4,7

Sulfonamidkonzentrationen

Vollblut

Plasma

Entnahme- zeiten (Tag/ $\frac{00}{00}$ Uhr)		1. Vers.- Reihe (mg%)($\pm$)		2. Vers.- Reihe (mg%)($\pm$)		1. Vers.- Reihe (mg%)($\pm$)		2. Vers.- Reihe (mg%)($\pm$)	
1.	10	2,7	0,24	2,3	1,13	3,4	0,31	2,9	1,35
	12	4,7	0,36	3,7	1,56	5,3	0,50	4,3	1,83
	14	5,2	0,57	4,8	1,22	5,8	0,89	5,6	1,53
2.	8	6,4	0,33	6,7	1,43	8,1	0,78	7,7	1,71
	14	8,6	0,71	8,7	1,12	9,7	0,78	9,5	1,30
3.	8	8,6	0,89	8,1	2,06	9,7	0,63	9,1	2,43
	14	9,3	1,09	9,3	1,25	11,5	0,42	10,5	1,66
4.	8	9,3	0,58	8,5	1,84	10,7	0,38	9,4	2,13
	14	9,7	0,83	10,4	1,74	11,0	0,96	11,4	1,98
5.	8	8,6	0,83	9,2	1,71	9,6	1,05	10,0	1,92
6.	8	6,0	0,98	6,1	1,30	6,8	1,26	6,8	1,51
7.	8	1,3	0,51	2,1	0,67	1,4	0,52	2,6	0,68

SULMET 2x50 mg / kg KGW

junge Tiere

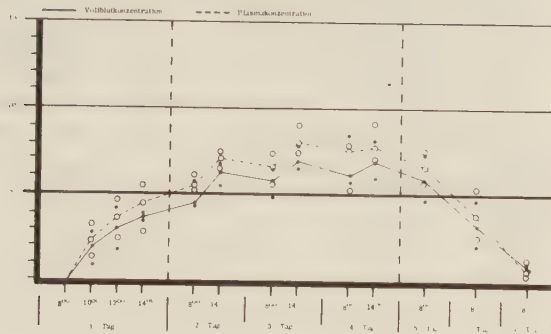


Abbildung 3

SULMET 2x50 mg / kg KGW

ältere Tiere

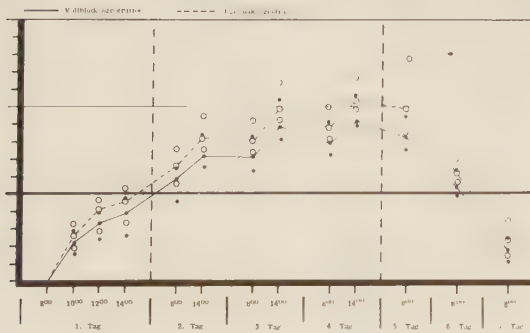


Abbildung 4

2. Tabelle

SULMET 2 x 50 mg/kg KGW

Alter, Gewicht, Milchaustauschermenge pro Tränke (MAT)
Individualdosis Sulfonamid pro Tränke (I.D.)

1. Versuchsreihe

- junge Tiere -

2. Versuchsreihe

- ältere Tiere -

Kalb (Nr.)	Alter (Tage)	Gew. (kg)	MAT (l.)	I.D. (g.)	Gew. (kg)	MAT (l.)	I.D. (g.)
6	23	60	4,5	3,0	77	5,0	3,8
7	18	47	3,5	2,3	58	4,0	2,9
8	18	46	3,5	2,3	58	4,0	2,9
9	16	33	3,0	1,6	44	4,0	2,2
10	12	47	3,0	2,3	61	4,0	3,0
$\bar{x}$	17	46	3,5	2,3	59	4,2	2,9

Sulfonamidkonzentrationen

Vollblut

Plasma

Entnahme- zeiten (Tag/ $\frac{00}{\text{Uhr}}$)	1. Vers.- Reihe		2. Vers.- Reihe		1. Vers.- Reihe		2. Vers.- Reihe	
	(mg%)($\pm$)		(mg%)($\pm$)		(mg%)($\pm$)		(mg%)($\pm$)	
10	1,8	0,81	2,1	0,38	2,2	0,68	2,5	0,46
1. 12	2,9	0,85	3,2	0,64	3,6	0,82	4,0	0,74
14	3,6	0,07	3,8	0,71	4,4	1,01	4,4	0,79
2. 8	4,5	0,45	5,8	0,68	5,4	0,45	6,5	0,78
14	6,2	0,54	7,1	0,74	7,0	0,55	8,1	0,75
3. 8	5,7	0,85	7,0	0,66	6,6	0,77	8,0	0,73
14	7,0	0,72	8,8	0,88	8,0	0,76	9,9	0,87
4. 8	6,0	1,07	7,8	0,81	7,5	1,07	8,7	0,74
14	6,8	0,97	9,1	0,71	7,7	0,90	10,3	0,66
5. 8	5,9	1,01	8,2	0,76	6,5	0,76	9,9	1,73
6. 8	3,3	1,03	5,4	0,50	3,8	1,10	6,2	0,48
7. 8	0,7	0,30	1,6	0,43	0,7	0,29	2,2	0,77

3.3.2. Sulfadimethoxin (THERACANZAN)

Eine Dosierung von 2 x 50 mg/kg KGW Sulfadimethoxin ergab bei den jungen Kälbern nach 4 Stunden Werte von mehr als 2 mg% und nach 48 Stunden einen Sulfonamid-gehalt um 6 mg%. 24 Stunden nach der letzten Applikation betrugen die Konzentrationen noch 4-6 mg%. (Abb.5, Tab.3)

Bei dem 2.Versuchsdurchgang zeigten sich bei den selben Kälbern höhere Werte. (Abb.6, Tab.3)

Werte von über 3 mg% wurden bei einer Dosierung von 2 x 25 mg/kg KGW nach 24 Stunden erreicht. Nach 48 Stunden betrugen die Blutkonzentrationen 3-4 mg% und 24 Stunden nach der letzten Applikation noch über 2 mg%. (Abb.7, Tab.4)

Bei dem 14 Tage später durchgeführten Versuch traten ebenfalls höhere Werte auf. Nach 24 Stunden betrugen sie 4-6 mg%, nach 48 Stunden 5-6 mg% und 24 Stunden nach der letzten Applikation noch um 4 mg%. (Abb.8, Tab.4)

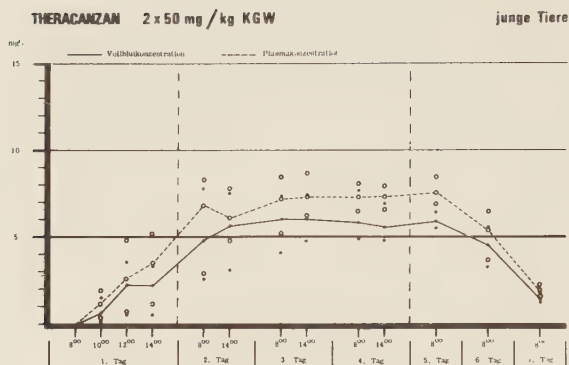


Abbildung 5

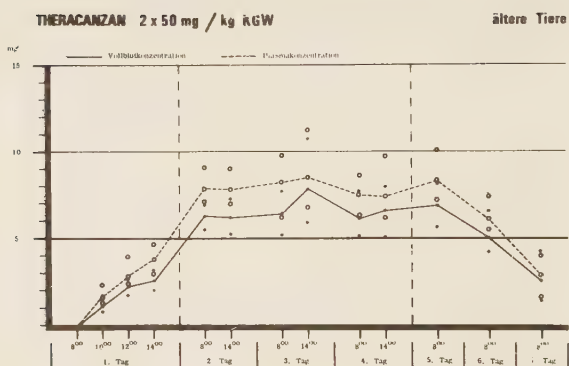


Abbildung 6

3. Tabelle

THERACANZAN 2 x 50 mg/kg KGW

Alter, Gewicht, Milchaustauschermenge pro Tränke (MAT),
Individualdosis Sulfonamid pro Tränke (I.D.)

1. Versuchsreihe					2. Versuchsreihe		
- junge Tiere -					- ältere Tiere -		
Kalb (Nr.)	Alter (Tage)	Gew. (kg)	MAT (l.)	I.D. (g.)	Gew. (kg)	MAT (l.)	I.D. (g.)
11	23	61	4,0	3,0	88	5,0	4,4
12	18	60	4,0	3,0	89	5,0	4,4
13	11	51	4,0	2,5	82	5,0	4,1
14	12	52	4,0	2,6	70	5,0	3,5
15	8	55	4,0	2,7	100	5,0	5,0
$\bar{x}$	14	56	4,0	2,8	86	5,0	4,1

Sulfonamidkonzentrationen

<u>Vollblut</u>						<u>Plasma</u>			
Entnahme- zeiten	1. Vers.- Reihe		2. Vers.- Reihe			1. Vers.- Reihe		2. Vers.- Reihe	
	(Tag/ $\frac{00}{00}$ Uhr) (mg%) ($\pm$)		(mg%) ($\pm$)			(mg%) ($\pm$)		(mg%) ($\pm$)	
	10	0,7	0,54	1,0	0,29	1,0	0,68	1,4	0,47
1.	12	2,1	1,30	2,2	0,33	2,6	1,60	2,8	0,65
	14	2,1	1,22	2,6	0,42	3,4	1,61	3,8	0,60
2.	8	4,8	1,89	6,2	0,54	6,7	2,08	7,8	0,80
	14	5,7	1,38	6,2	0,74	6,0	1,32	7,8	0,85
3.	8	6,0	1,20	6,4	1,01	7,2	1,31	8,1	1,28
	14	6,0	0,98	7,7	1,80	7,3	1,05	8,4	1,78
4.	8	5,8	1,06	6,1	1,06	7,3	0,55	7,4	0,89
	14	5,5	0,81	6,5	1,37	7,3	0,54	7,4	1,41
5.	8	5,9	0,34	6,8	1,11	6,7	0,80	8,4	1,13
6.	8	4,4	0,94	5,0	0,93	5,3	1,23	6,1	0,90
7.	8	1,4	0,19	2,6	1,21	1,8	0,23	2,9	1,18

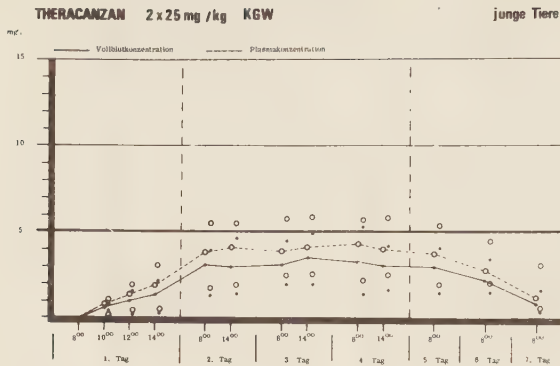


Abbildung 7

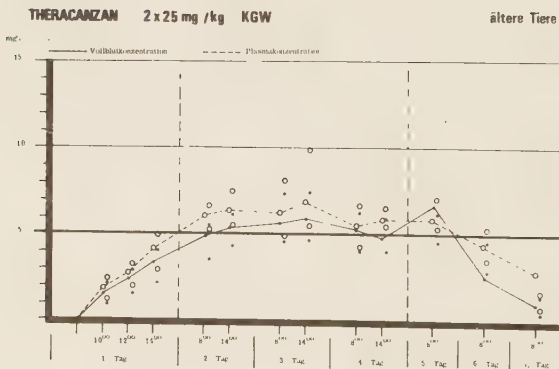


Abbildung 8

4. Tabelle

THERACANZAN 2 x 25 mg/kg KGW

Alter, Gewicht, Milchaustauschermenge pro Tränke (MAT)
Individualdosis Sulfonamid pro Tränke (I.D.)

1. Versuchsreihe - junge Tiere -					2. Versuchsreihe - ältere Tiere -		
Kalb (Nr.)	Alter (Tage)	Gew. (kg)	MAT (l.)	I.D. (g.)	Gew. (kg)	MAT (l.)	I.D. (g.)
16	25	69	4,0	1,7	93	5,0	2,3
17	20	60	4,0	1,5	80	5,0	2,0
18	14	62	4,0	1,5	62	4,5	1,5
19	13	48	4,0	1,2	64	4,5	1,6
20	13	42	3,0	1,0	56	4,0	1,4
$\bar{x}$	17	56	4,0	1,4	71	4,6	1,7

Sulfonamidkonzentrationen

<u>Vollblut</u>						<u>Plasma</u>			
Entnahme- zeiten		1. Vers.- Reihe		2. Vers.- Reihe		1. Vers.- Reihe		2. Vers.- Reihe	
		(Tag/ ⁰⁰ Uhr) (mg%)($\pm$)		(mg%)($\pm$)		(mg%)($\pm$)		(mg%)($\pm$)	
1.	10	0,6	0,21	1,5	0,43	0,7	0,32	1,8	0,90
	12	1,0	0,47	2,3	0,67	1,3	0,60	2,7	0,47
	14	1,2	0,63	3,3	0,73	1,7	0,50	4,1	0,82
2.	8	3,1	1,07	4,9	0,41	3,9	1,40	6,0	0,64
	14	3,0	1,18	5,3	0,83	4,1	1,29	6,3	0,94
3.	8	3,0	0,96	5,6	0,97	3,9	1,31	6,2	0,98
	14	3,5	1,23	5,8	1,24	4,1	1,25	6,8	1,77
4.	8	3,3	1,35	5,3	0,82	4,2	1,30	5,2	0,98
	14	3,0	0,90	4,8	0,78	4,0	1,22	5,8	0,60
5.	8	3,0	0,92	6,6	0,68	3,7	1,26	5,8	0,70
6.	8	2,2	0,70	3,4	0,61	2,8	0,99	4,4	0,59
7.	8	0,7	0,53	1,0	0,28	1,2	1,23	2,8	0,29

3.3.3. Sulfametin (BAYRENA)

Die Dosierung von 2 x 50 mg/kg KGW ergab bereits nach 6 Stunden Sulfonamidblutwerte um 5 mg%. Nach 48 Stunden lagen die höchsten Konzentrationen bei 13 mg%, und 24 Stunden nach der letzten Applikation war ein Gehalt um 12 mg% nachweisbar. Selbst nach weiteren 24 Stunden waren noch etwa 5 mg% vorhanden.

(Abb.9, Tab.5)

Bei dem 2.Versuchsdurchgang ergaben sich bei den selben Kälbern teilweise höhere Blutwerte. (Abb.10, Tab.5)

Mit einer täglichen Dosis von 2 x 25 mg/kg KGW wurden nach 24 Stunden Werte um 5 mg% erreicht. Nach 48 Stunden lagen die Werte bei 7 mg%. Am 5.Tag nach Behandlungsbeginn traten teilweise Werte von 6 mg% auf. 24 Stunden nach der letzten Applikation waren Konzentrationen von 3-4 mg% nachweisbar. (Abb.11, Tab.6)

Die nach Ablauf von 14 Tagen bestimmten Werte waren in etwa gleichlautend. (Abb.12, Tab.6)

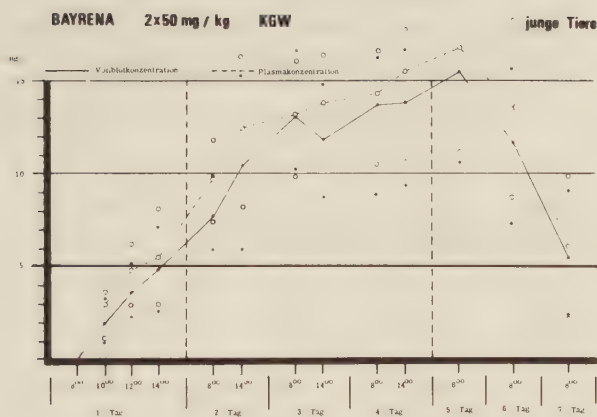


Abbildung 9

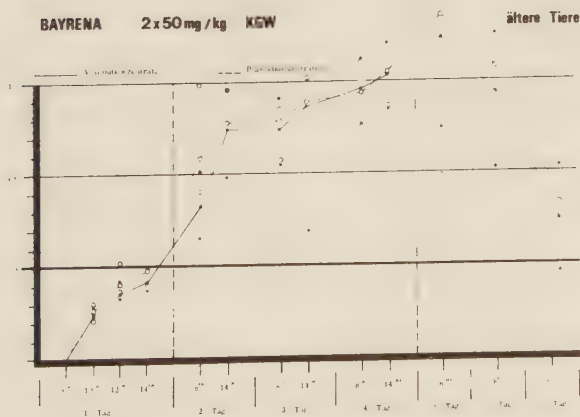


Abbildung 10

5. Tabelle

BAYRENA 2 x 50 mg/kg KGW

Alter, Gewicht, Milchaustauschermenge pro Tränke (MAT),
Individualdosis Sulfonamid pro Tränke (I.D.)

1. Versuchsreihe
- junge Tiere -

2. Versuchsreihe
- ältere Tiere -

Kalb (Nr.)	Alter (Tage)	Gew. (kg)	MAT (l.)	I.D. (g.)	Gew. (kg)	MAT (l.)	I.D. (g.)
21	31	56	4,0	2,8	77	4,5	3,8
22	31	49	4,0	2,4	69	4,5	3,4
23	10	49	4,0	2,4	64	4,5	3,2
24	5	38	3,5	1,9	57	4,0	2,6
25	5	40	3,5	2,0	57	4,0	2,6
$\bar{x}$	16	46	3,6	2,3	65	4,3	3,2

Sulfonamidkonzentrationen

Vollblut

Plasma

Entnahme- zeiten (Tag/ $\frac{00}{00}$ Uhr)		1. Vers.- Reihe (mg%)($\pm$)		2. Vers.- Reihe (mg%)($\pm$)		1. Vers.- Reihe (mg%)($\pm$)		2. Vers.- Reihe (mg%)($\pm$)	
1.	10	1,9	0,85	2,5	0,15	2,9	1,05	2,6	0,31
	12	3,5	1,24	3,6	0,31	4,7	1,54	4,0	0,67
	14	4,8	1,82	4,2	0,41	5,4	2,06	4,8	0,56
2.	8	7,7	1,88	8,2	1,28	10,4	2,03	10,8	2,43
	14	9,6	3,77	11,4	1,75	12,4	3,35	12,8	1,26
3.	8	13,0	2,74	12,4	1,31	13,9	2,33	12,9	1,20
	14	11,9	2,37	13,7	1,18	13,7	2,47	13,9	1,18
4.	8	13,7	2,98	14,6	1,52	14,3	2,61	14,4	1,28
	14	13,8	2,80	15,4	1,37	15,5	3,12	15,4	1,31
5.	8	15,5	3,44	17,2	3,31	16,8	3,34	18,6	2,35
6.	8	11,8	2,98	14,4	2,65	13,7	2,42	15,8	3,14
7.	8	5,5	2,31	7,4	2,22	6,0	2,70	8,3	2,31

BAYRENA 2x25 mg / kg KGW

junge Tiere

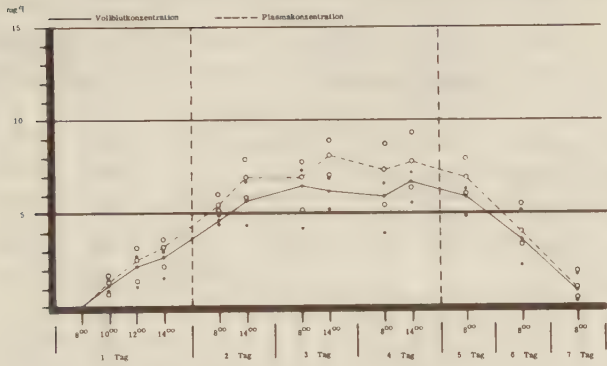


Abbildung 11

BAYRENA 2x25 mg / kg KGW

ältere Tiere

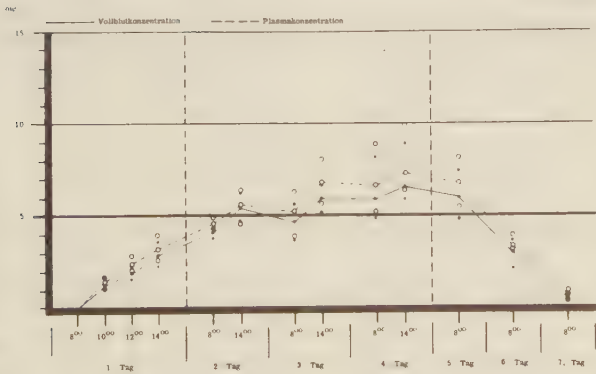


Abbildung 12

6. Tabelle

BAYRENA 2 x 25 mg/kg KGW

Alter, Gewicht, Milchaustauschermenge pro Tränke (MAT),
Individualdosis Sulfonamid pro Tränke (I.D.)

1. Versuchsreihe

- junge Tiere -

2. Versuchsreihe

- ältere Tiere -

Kalb (Nr.)	Alter (Tage)	Gew. (kg)	MAT (l.)	I.D. (g.)	Gew. (kg)	MAT (l.)	I.D. (g.)
26	26	69	4,0	1,7	92	4,5	2,3
27	22	56	4,0	1,4	74	4,5	1,9
28	16	42	4,0	1,0	60	4,0	1,5
29	13	54	4,0	1,3	75	4,0	1,9
30	13	50	4,0	1,2	65	4,0	1,6
$\bar{x}$	18	54	4,0	1,3	73	4,2	1,8

Sulfonamidkonzentrationen

Vollblut

Plasma

Entnahme- zeiten (Tag/ $\frac{00}{00}$ Uhr)	1. Vers.- Reihe		2. Vers.- Reihe		1. Vers.- Reihe		2. Vers.- Reihe	
	(mg%)($\pm$)		(mg%)($\pm$)		(mg%)($\pm$)		(mg%)($\pm$)	
1. 10	1,1	0,25	1,2	0,64	1,3	0,37	1,3	0,13
1. 12	2,1	0,64	1,8	0,24	2,5	0,70	2,3	0,31
1. 14	2,6	0,61	2,8	0,47	3,1	0,61	3,1	0,58
2. 8	4,6	0,25	4,0	0,22	5,4	0,32	4,5	0,28
2. 14	5,6	0,96	5,4	0,63	6,9	0,82	5,5	0,67
3. 8	6,4	1,26	4,6	0,82	6,9	1,04	5,2	1,01
3. 14	6,1	0,83	5,9	0,71	8,1	0,76	6,7	0,87
4. 8	5,8	1,15	5,8	2,16	7,3	1,20	6,6	1,36
4. 14	6,6	0,61	6,5	1,31	7,8	0,98	7,2	1,47
5. 8	5,7	0,52	5,9	1,12	6,9	0,84	6,7	1,12
6. 8	3,5	1,00	2,9	0,58	4,0	0,90	3,2	0,63
7. 8	0,7	0,57	0,5	0,11	0,8	0,60	0,5	0,27

3.3.4. Sulfamethoxypyrazin (KELFIZIN)

Eine tägliche Dosis von 2 x 50 mg/kg KGW bewirkte nach 24 Stunden Sulfonamidkonzentrationen von über 5 mg%. Danach lagen die Werte bis zum 5.Tag vorwiegend zwischen Werten von 7-10 mg%. 24 Stunden nach der letzten Applikation war noch ein Gehalt um 5 mg% gegeben. (Abb.13, Tab.7)

14 Tage später traten teilweise höhere Sulfonamidkonzentrationen auf. (Abb.14, Tab.7)

Mit einer täglichen Dosis von 2 x 25 mg/kg KGW wurden bei dem 1.Versuchsdurchgang nur in Einzelfällen Konzentrationen von 5 mg% erreicht. Nach 48 Stunden lagen die Werte um 3 mg%. 24 Stunden nach der letzten Applikation betrugen sie 1,09 mg%. (Abb.15, Tab.8)

Im Vergleich dazu traten bei dem 2.Versuchsdurchgang bei den selben Kälbern höhere Sulfonamidblutkonzentrationen auf. Einen Tag nach Applikationsbeginn beliefen sich die mittleren Werte auf etwa 6 mg%. 24 Stunden nach der letzten Applikation waren die Werte wieder auf 2-3 mg% abgefallen. (Abb.16, Tab.8)

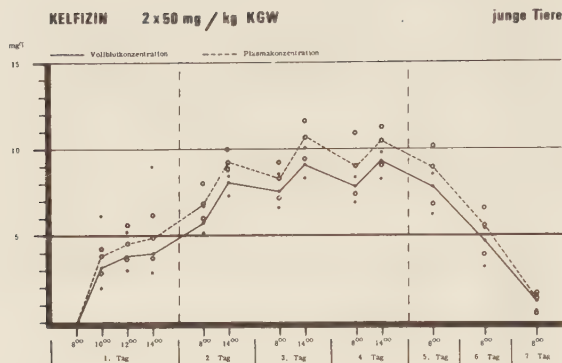


Abbildung 13

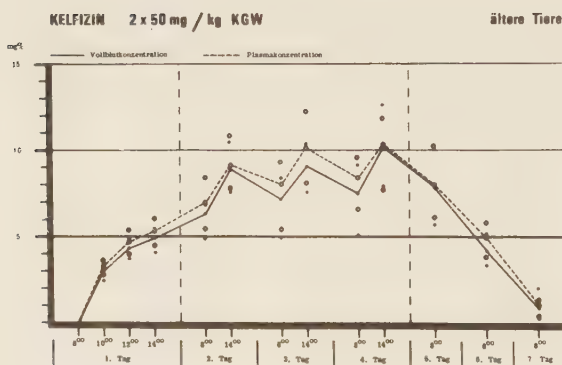


Abbildung 14

7. Tabelle

KELFIZIN 2 x 50 mg/kg KGW

Alter, Gewicht, Milchaustauschermenge pro Tränke (MAT),
Individualdosis Sulfonamid pro Tränke (I.D.)

1. Versuchsreihe - junge Tiere -					2. Versuchsreihe - ältere Tiere -		
Kalb (Nr.)	Alter (Tage)	Gew. (kg)	MAT (l.)	I.D. (g.)	Gew. (kg)	MAT (l.)	I.D. (g.)
31	32	52	3,0	2,6	69	4,0	3,4
32	32	52	3,0	2,6	67	4,0	3,3
33	21	45	3,0	2,2	58	4,0	2,9
34	19	48	3,0	2,4	64	4,0	3,2
35	19	38	3,0	1,9	52	4,0	2,6
$\bar{x}$	24	47	3,0	2,3	62	4,0	3,1

Sulfonamidkonzentrationen

Vollblut

Plasma

Entnahme- zeiten (Tag/ ⁰⁰ Uhr)	1. Vers.- Reihe		2. Vers.- Reihe		1. Vers.- Reihe		2. Vers.- Reihe	
	(mg%)($\pm$)		(mg%)($\pm$)		(mg%)($\pm$)		(mg%)($\pm$)	
1.	10	3,1 1,67	2,9 0,37		3,8 0,88	3,6 0,25		
	12	3,9 0,78	4,3 0,42		4,5 0,73	4,7 0,61		
	14	4,0 0,79	4,8 0,61		4,8 0,90	5,2 0,65		
2.	8	5,8 0,55	6,2 0,82		6,9 0,71	6,9 1,34		
	14	8,0 0,43	8,9 1,21		9,3 0,48	9,1 1,29		
3.	8	7,5 0,67	7,1 1,37		8,4 0,88	7,9 1,69		
	14	9,1 0,67	9,0 1,15		10,5 0,82	10,0 1,60		
4.	8	7,8 0,57	7,5 1,48		9,0 0,94	8,2 1,27		
	14	9,3 0,62	10,1 1,73		10,5 0,83	10,3 1,81		
5.	8	7,7 0,95	7,8 1,97		8,8 1,27	7,9 2,09		
6.	8	4,6 0,74	4,2 0,73		5,4 0,99	4,9 0,78		
7.	8	1,1 0,33	1,1 0,62		1,1 0,36	1,1 0,33		

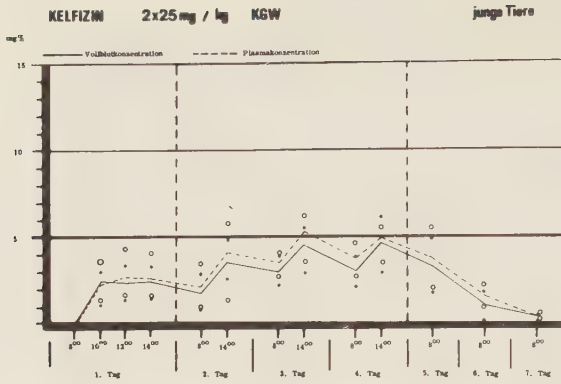


Abbildung 15

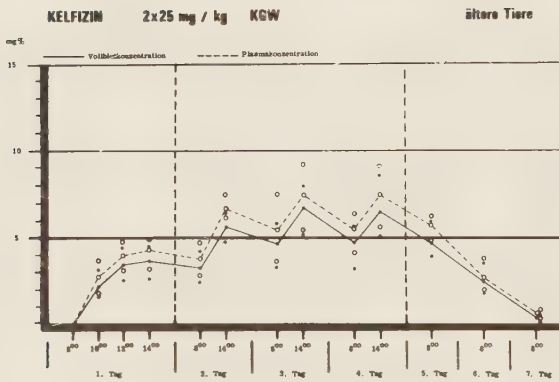


Abbildung 16

8. Tabelle

KELFIZIN 2 x 25 mg/kg KGW

Alter, Gewicht, Milchaustauschermenge pro Tränke (MAT),
Individualdosis Sulfonamid pro Tränke (I.D.)

1. Versuchsreihe

- junge Tiere -

2. Versuchsreihe

- ältere Tiere -

Kalb (Nr.)	Alter (Tage)	Gew. (kg)	MAT (l.)	I.D. (g.)	Gew. (kg)	MAT (l.)	I.D. (g.)
36	30	67	4,0	1,7	94	5,0	2,3
37	24	60	4,0	1,5	78	5,0	1,9
38	19	50	4,0	1,3	78	5,0	1,9
39	12	42	4,0	1,1	66	5,0	1,6
40	12	47	4,0	1,2	72	5,0	1,8
$\bar{x}$	19	53	4,0	1,3	77	5,0	1,9

Sulfonamidkonzentrationen

Vollblut

Plasma

Entnahme- zeiten (Tag/ $\frac{00}{00}$ Uhr)	1. Vers.- Reihe		2. Vers.- Reihe		1. Vers.- Reihe		2. Vers.- Reihe	
	(mg%)($\frac{+}{-}$)		(mg%)($\frac{+}{-}$)		(mg%)($\frac{+}{-}$)		(mg%)($\frac{+}{-}$)	
1.	10	2,3 0,82	2,1 0,62		2,2 0,84		2,7 0,76	
	12	2,2 0,83	3,4 0,79		2,6 1,08		3,9 0,64	
	14	2,2 0,76	3,6 0,73		2,6 1,06		4,2 0,84	
2.	8	1,7 0,74	3,2 0,66		2,1 0,92		3,7 0,75	
	14	3,5 0,86	5,6 0,69		4,1 1,66		6,6 0,53	
3.	8	2,9 0,64	4,6 0,69		3,5 0,59		5,5 1,44	
	14	4,5 0,99	6,6 1,08		5,2 1,08		7,3 1,39	
4.	8	3,0 0,77	4,6 0,92		3,8 0,85		5,4 0,84	
	14	4,6 1,13	6,4 1,51		4,9 0,79		7,4 1,48	
5.	8	3,3 1,16	4,6 0,73		3,8 0,13		5,7 0,51	
6.	8	1,0 0,69	2,4 0,64		1,6 0,45		2,6 0,77	
7.	8	0,3 0,15	0,4 0,12		0,3 0,72		0,6 0,15	

3.3.5. Sulfaaethoxypyridazin (CYSUL)

Bei den jungen Kälbern ergab eine tägliche Dosierung von 2 x 50 mg/kg KGW bereits nach 6 Stunden Sulfonamidkonzentrationen um 5 mg%. Nach 48 Stunden lagen die Werte in den meisten Fällen zwischen 10-13 mg%. 24 Stunden nach der letzten Applikation zeigten sich noch mittlere Werte von über 5 mg%. (Abb.17, Tab.9)

Teilweise noch höhere Werte wurden bei dem 2.Versuchsdurchgang bei den selben Kälbern ersichtlich.
(Abb. 18, Tab.9)

Mit einer täglichen Dosis von 2 x 25 mg/kg KGW wurden einen Tag nach Versuchsbeginn mittlere Werte von mehr als 5 mg% erzielt. 24 Stunden später und bis zum 5.Tag waren Sulfonamidkonzentrationen von 5-10 mg% ersichtlich. Einen Tag nach der letzten Applikation wurden in den meisten Fällen noch 5 mg% gehalten.
(Abb.19, Tab.10)

Auch bei dieser Dosishöhe waren 14 Tage später überwiegend höhere Konzentrationen nachweisbar.
(Abb.20, Tab.10)

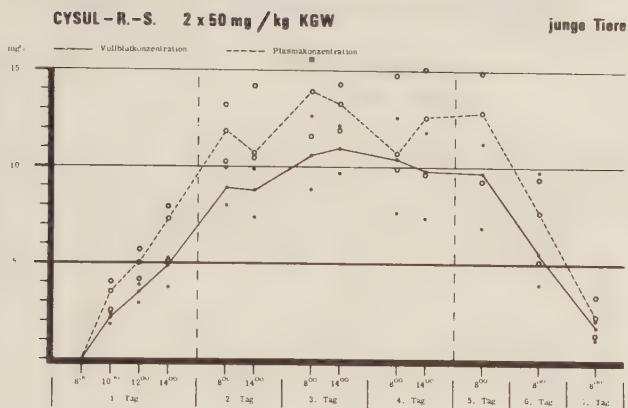


Abbildung 17

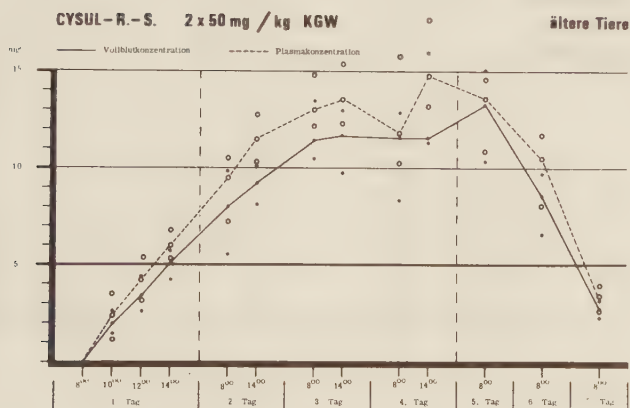


Abbildung 18

9. Tabelle

CYSUL 2 x 50 mg/kg KGW

Alter, Gewicht, Milchaustauschermenge pro Tränke (MAT),
Individualdosis Sulfonamid pro Tränke (I.D.)

1. Versuchsreihe - junge Tiere -					2. Versuchsreihe - ältere Tiere -		
Kalb (Nr.)	Alter (Tage)	Gew. (kg)	MAT (l.)	I.D. (g.)	Gew. (kg)	MAT (l.)	I.D. (g.)
41	19	52	4,0	2,6	81	5,0	4,0
42	16	47	4,0	2,3	73	5,0	3,6
43	13	41	3,0	2,0	61	4,0	3,0
44	10	43	3,0	2,1	65	4,0	3,2
45	7	38	3,0	1,9	60	4,0	3,0
$\bar{x}$	13	44	3,4	2,2	68	4,4	3,4

Sulfonamidkonzentrationen

Vollblut					Plasma				
Entnahme- zeiten		1. Vers.- Reihe		2. Vers.- Reihe		1. Vers.- Reihe		2. Vers.- Reihe	
(Tag/ <u>00</u> Uhr)		(mg%)($\pm$)		(mg%)($\pm$)		(mg%)($\pm$)		(mg%)($\pm$)	
1.	10	2,1	0,18	1,8	0,76	3,5	0,62	2,3	0,95
	12	3,5	0,36	3,4	0,80	5,1	0,37	4,1	0,88
	14	4,8	0,68	5,0	0,64	7,2	1,17	5,9	0,67
2.	8	8,9	0,80	7,9	1,73	11,9	1,43	9,4	1,63
	14	8,8	0,98	9,2	0,75	10,7	1,61	11,5	0,72
3.	8	10,7	1,45	11,4	1,19	13,8	1,84	13,0	1,02
	14	11,0	0,92	11,7	1,22	13,2	1,36	13,5	1,17
4.	8	10,3	1,79	11,6	2,02	10,4	2,06	11,7	2,05
	14	9,8	1,68	11,5	1,90	12,6	1,99	16,0	1,72
5.	8	9,7	1,90	13,3	1,68	12,8	2,52	13,5	1,60
6.	8	5,4	1,14	8,4	1,27	7,6	1,93	10,4	1,53
7.	8	1,6	0,43	2,7	0,44	2,2	0,75	3,3	0,54

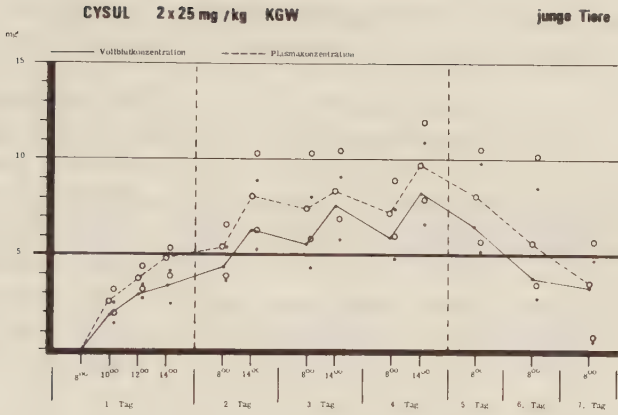


Abbildung 19

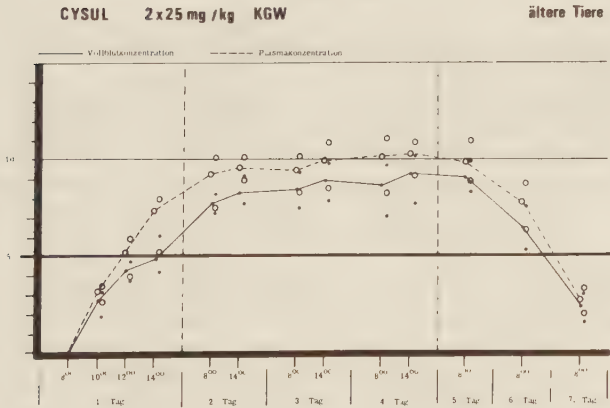


Abbildung 20

10. Tabelle

CYSUL 2 x 25 mg/kg KGW

Alter, Gewicht, Milchaustauschermenge pro Tränke (MAT),
Individualdosis Sulfonamid pro Tränke (I.D.)

1. Versuchsreihe

- junge Tiere -

2. Versuchsreihe

- ältere Tiere -

Kalb (Nr.)	Alter (Tage)	Gew. (kg)	MAT (l.)	I.D. (g.)	Gew. (kg)	MAT (l.)	I.D. (g.)
46	21	48	3,5	1,2	85	5,0	2,1
47	16	56	3,5	1,4	95	5,0	2,3
48	16	43	3,5	1,1	90	5,0	2,2
49	15	43	3,5	1,1	85	5,0	2,1
50	14	46	3,5	1,2	75	5,0	1,8
$\bar{x}$	16	47	3,5	1,2	86	5,0	2,1

Sulfonamidkonzentrationen

Vollblut

Plasma

Entnahme- zeiten (Tag/ ⁰⁰ Uhr)	1. Vers.- Reihe		2. Vers.- Reihe		1. Vers.- Reihe		2. Vers.- Reihe	
	(mg%)($\pm$)		(mg%)($\pm$)		(mg%)($\pm$)		(mg%)($\pm$)	
1.	10	1,8 0,78	2,7 0,46		2,4 1,47		3,0 0,24	
	12	2,9 0,39	4,2 0,41		3,6 0,57		4,9 0,73	
	14	3,3 0,64	4,8 0,35		4,7 0,66		5,6 0,50	
2.	8	4,3 0,67	7,7 0,30		5,2 0,98		9,0 1,22	
	14	6,2 1,54	8,2 0,49		7,9 1,75		9,4 0,70	
3.	8	5,4 1,63	8,3 0,65		7,4 1,74		9,3 0,81	
	14	7,5 1,25	8,7 0,82		8,3 1,45		9,8 0,93	
4.	8	5,8 1,04	8,5 0,99		7,1 1,12		9,9 1,11	
	14	8,2 1,63	9,1 0,91		9,6 1,66		10,1 0,75	
5.	8	6,4 2,10	9,0 0,70		7,9 2,18		9,9 1,02	
6.	8	4,6 2,33	6,3 1,01		5,4 2,80		7,7 0,91	
7.	8	3,8 1,77	2,2 0,62		3,3 2,08		2,5 0,55	

4. DISKUSSION

Der Sulfonamidzusatz im Milchaustauscher führte bei einer Dosierung von 2 x 25 und 2 x 50 mg/kg KGW bis auf einen Einzelfall zu keiner Beeinträchtigung der Tränkeaufnahme. Die nicht vollständige Aufnahme der Tränke von diesem Kalb muß nicht auf den Sulfonamidgehalt zurückzuführen sein, da dies vereinzelt auch bei der normalen Tränkung von gesunden Kälbern beobachtet wird.

Die von MÜLLING und HENNING (1971) an 5-11 Wochen alten Kälbern gemachte Beobachtung, daß bei Gaben von 2 x 50 mg/kg KGW SULMET vereinzelt eine verzögerte Tränkeaufnahme eintritt, wurde bei den eigenen Versuchen an wesentlich jüngeren Kälbern nicht festgestellt.

Dagegen erfolgte die Aufnahme des mit 2 x 75 mg/kg KGW versetzten Milchaustauschers zögernd und unvollständig. Dies kann nur, wie auch schon MÜLLING und HENNING (1971) berichteten, auf den bitteren Geschmack des SULMET zurückgeführt werden und muß bei der Erstellung eines "Medizinalfutters" Beachtung finden.

Im Hinblick auf die Verträglichkeit kann gesagt werden, daß die geprüften Sulfonamide in den gewählten Dosishöhen für ein "Medizinalfutter" geeignet erscheinen. Eine endgültige Aussage bedarf jedoch noch der Untersuchung weiterer Parameter.

Während HEIDRICH und BENTHIEN (1960) bei zwei Kälbern nach einer täglichen oralen Dosis von 0,1 g/kg KGW SULMET am 1.Tag Höchstwerte von 7,4 mg%, am 2.Tag von 15,7 mg% und am 3.Tag von 11,8 mg% beobachteten, konnten in den eigenen Versuchen bei einer Dosierung von 2 x 75 mg/kg KGW SULMET im Vollblut am 3. und 4.Tag Höchstwerte von 9,32 und 9,74 mg% nachgewiesen werden. Selbst im Plasma betrugen die gemessenen Höchstwerte bei den jungen Tieren nur 11,51 mg% (3.Tag) und bei den älteren Kälbern nur 11,45 mg% (4.Tag). Daraus läßt sich schließen, daß eine Medikation über 5 Tage in der angewandten Dosis durchaus möglich ist und nicht unbedingt zu kumulativen Anstiegen führen muß, wie es von HEIDRICH und BENTHIEN (1960) vermutet wurde.

Bei einer täglichen Dosis von 2 x 50 mg/kg KGW waren geringere Sulfonamidkonzentrationen ersichtlich als bei den Untersuchungen von MÜLLING und HENNING (1971) an wesentlich jüngeren Kälbern. So waren bei den eigenen Untersuchungen am 3. und 4. Tag Plasmamaximalwerte von 8,86 und 9,18 mg% ersichtlich, während MÜLLING und HENNING (1971) bereits am ersten Applikationstag Werte von über 12 mg% feststellten.

THERACANZAN

Die Versuchsergebnisse, die SOHN (1966) durch eine intravenöse Verabreichung von 100 mg/kg KGW THERACANZAN

bei 5 Kälbern erzielte, nämlich mittlere 2-Stundenwerte von 17,61 mg% im Vollblut und 20,5 mg% im Plasma, sind selbstverständlich mit den eigenen Versuchsergebnissen aufgrund der verschiedenen Applikationsart nicht unmittelbar vergleichbar. So zeigten sich auch bei der oralen Medikation von 2 x 50 mg/kg KGW THERACANZAN nach zwei Stunden Sulfonamidkonzentrationen von 0,71 (Vollblut) bzw. 1,08 mg% (Plasma). Dies deutet auf den Vorteil einer intravenösen Applikation bei hochakuten Krankheitsfällen hin, bei denen in kürzester Zeit eine ausreichende Sulfonamidkonzentration zu fordern ist. Die in den eigenen Versuchen angewandte orale Applikationsform hat dagegen den Vorteil, daß bei Gaben von 2 x 50 mg/kg KGW nach 24 Stunden eine mittlere Sulfonamidkonzentration von 4,82 (Vollblut) bzw. 6,28 (Plasma) garantiert wird, wobei dieser Gehalt über 5 Tage in ausgewogener Gleichmäßigkeit ohne kumulative Anstiege gehalten werden kann.

Folgt man den Angaben von REHM und RIEDER (1964), daß für das THERACANZAN 2 mg% im Vollblut therapeutisch ausreichend sind, so erfüllen die vorgenommenen Applikationen von 2 x 25 mg/kg KGW, also Tagesgaben von 50 mg/kg KGW diese Forderung. Es sind nach 24 Stunden im Durchschnitt sowohl im Vollblut mit 3,11 mg% als auch im Plasma mit 4,93 mg% ausreichende Werte gegeben, die auch ohne erhebliche Konzentrationsschwankungen über 5 Tage gehalten werden.

BAYRENA

Beim BAYRENA fällt bei einer Dosis von 2 x 50 mg/kg KGW besonders auf, daß bei einem relativ langsamen

Blutspiegelanstieg am 4. und 5.Tag Werte von über 15 mg% auftreten, die sicherlich als kumulative Anstiege gewertet werden müssen.

Im Vergleich dazu sind die Sulfonamidkonzentrationen nach einer Dosis von 2 x 25 mg/kg KGW wesentlich ausgeglichener. Während der gesamten Versuchszeit wurden keine Werte über 10 mg% gemessen.

Diese Dosierung entspricht auch weitgehend den Angaben von DELLBRÜGGE (1967) und SONNTAG (1968), die mit einer Initialdosis von 30 mg/kg KGW und Nachdosierungen von 15 - 20 mg/kg KGW Therapieversuche durchführten, obwohl dabei in erster Linie eine parenterale Applikation vorgesehen wurde.

KELFIZIN

Plasmawerte von 13 mg%, 6-9 Stunden nach oraler Verabreichung von 100 mg/kg KGW KELFIZIN, wie sie SILVESTRI und Mitarbeiter (1967) bei 5 Färsen beobachteten, konnten in den eigenen Versuchen bei Gaben von 2 x 50 mg/kg KGW KELFIZIN nicht ermittelt werden. Es traten nur vereinzelt am 3. und 4.Tag geringgradig über 10 mg% liegende Sulfonamidkonzentrationen auf. Am 2.Tag wurden Blutspiegel von über 5 mg% erreicht und bis zum 5.Tag gehalten. 6 Stunden nach Versuchsbeginn betrugen die Werte dagegen nur 4-5 mg%.

Die KELFIZIN - Medikation von 2 x 25 mg/kg KGW scheint bei Zugrundelegung eines "therapeutischen Blutspiegels"

von 5 mg% - wie ihn SILVESTRI und Mitarbeiter (1967) bei oralen oder intravenösen Gaben von 100 mg/kg KGW KELFIZIN erreichten - zu niedrig zu sein, da bei den Kälbern im Alter von durchschnittlich 19 Tagen dieser Wert nur vereinzelt erreicht wurde.

CYSUL

Für das noch nicht im Handel befindliche CYSUL liegen bisher keine vergleichbaren Untersuchungen vor.

Ein Wertvergleich der Sulfonamide im Hinblick auf die erreichten Blutkonzentrationen kann aufgrund der bisherigen Kenntnisse nicht erfolgen, da für jedes Sulfonamid individuelle sogenannte "therapeutische Blutspiegel" erforderlich sind. Über deren Höhe besteht aber bis heute, abgesehen vom THERACANZAN (2 mg%, REHM und RIEDER, 1964), noch keine einheitliche Meinung. Legt man bei den weiteren Sulfonamiden den häufig geforderten Mindestblutspiegel von 5 mg% zugrunde, so ist unter Berücksichtigung der Mittelwerte eine tägliche Dosis von 2 x 50 mg/kg KGW in jedem Fall ausreichend. Bei einer Dosis von 2 x 25 mg/kg KGW (beim SULMET nicht angewandt) wurden mit CYSUL und BAYRENA ebenfalls die 5 mg% gehalten, nicht dagegen mit KELFIZIN bei den Versuchen an jungen Tieren.

Im Verlauf der Versuche deutete sich ferner an, daß die Konzentrationen einzelner Sulfonamide bei jungen Kälbern schneller als bei älteren absinken. Außerdem

lagen die Werte nach der Applikation einiger Sulfonamide fast stets unter denen der älteren Tiere. Der Grund für dieses Verhalten der Sulfonamidwerte wurde nicht geklärt. Diese Beobachtung sollte jedoch in einer gesonderten Versuchsreihe vor allem unter Einbeziehung noch größerer Altersdifferenzen und einer größeren Versuchstierzahl weiter verfolgt werden. Bei einer möglichen statistischen Absicherung wären dann entsprechend differenzierte Dosierungen erforderlich.

Die vorliegenden Versuchsergebnisse lassen insgesamt erkennen, daß die Verabreichung eines Sulfonamids über einen Milchaustauscher durchaus praktikabel ist. Nachteilig ist jedoch bei der oralen Applikation die Beobachtung, daß es erst nach Stunden zu deutlichen Anstiegen der Sulfonamidkonzentrationen im Blut kommt. Bei akuten Infektionen der Kälber geht hierdurch, im Gegensatz zur parenteralen Applikation, wertvolle Zeit verloren. Deshalb ist in diesen Fällen eine Kombination zwischen einer einleitenden parenteralen Applikation mit nachfolgenden oralen Medikationen zu empfehlen.

Für die weitere Beurteilung der Sulfonamide im Zusammenhang mit einem "Medizinalfutter" werden u.a. auch gleichartige Untersuchungen bei erkrankten Kälbern erforderlich. Die Aufnahme und vor allem auch die Resorption der Sulfonamide und damit die Blutkonzentrationen werden bei diesen Tieren sicherlich Veränderungen erfahren.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die 4 Sulfonamide KELFIZIN, THERACANZAN, CYSUL und BAYRENA wurden in täglichen Mengen von 2 x 25 mg/kg KGW und 2 x 50 mg/kg KGW und das Sulfonamid SULMET in einer Dosis von 2 x 50 bzw. 2 x 75 mg/kg KGW über den Milchaustauscher MILKIVIT I an 50 gesunde Deutsche schwarz-bunte Kälber verabreicht. Dabei wurde jedes Kalb beginnend im durchschnittlichen Alter von 19,3 Tagen zweimal im Abstand von 14 Tagen in den Versuch genommen. Die Dauer der Applikation betrug 5 Tage, wobei die sulfonamidhaltige Tränke über 4 Tage jeweils um 8.00 und 15.00 Uhr und am 5. Tag um 8.00 Uhr verabfolgt wurde.

Blutentnahmen erfolgten am ersten Tag um 8.00, 10.00, 12.00 und 14.00 Uhr, am zweiten bis vierten Tag um 8.00 und 14.00 Uhr und am fünften bis siebten Tag um 8.00 Uhr.

Die Sulfonamidnachweise wurden mit der von RIEDER (1959) modifizierten Methode nach BRATTON und MARSHALL (1939) durchgeführt.

Aufnahme und Verträglichkeit.

Die Tränkeaufnahme war bei einem Sulfonamidzusatz von 25 bzw. 50 mg/kg KGW mit einer Ausnahme bei allen Kälbern zügig und vollständig. Dagegen erfolgte die Aufnahme des mit 75 mg/kg KGW SULMET versetzten Milchaus-

tauschers von der Mehrzahl der Kälber zögernd und unvollständig.

Störungen des Allgemeinbefindens sowie Veränderungen der Kotbeschaffenheit oder der Körpertemperatur konnten während der Versuchszeit nicht beobachtet werden.

Vollblut- und Plasmakonzentrationen.

Bei einer Dosierung von täglich 2 x 50 mg/kg KGW wurden mit BAYRENA, SULMET und CYSUL 6 Stunden nach der ersten Applikation von 50 mg/kg KGW Werte um 5 mg% erreicht. Die gleiche Beobachtung wurde bei der Dosis von 2 x 75 mg/kg KGW SULMET gemacht. Beim THERACANZAN lagen die Werte deutlich unter 5 mg%.

In der Zeit von 24 Stunden nach Versuchsbeginn bis zu einem Tag nach der letzten Applikation bewirkten sämtliche Sulfonamide vorwiegend über 5 mg% liegende Konzentrationen. Beim BAYRENA und CYSUL traten teilweise Werte von über 15 mg% auf.

Bei der täglichen Dosis von 2 x 25 mg/kg KGW waren 6 Stunden nach der ersten Verabreichung von 25 mg/kg KGW lediglich beim CYSUL Werte von über 5 mg% gegeben. 24 Stunden nach Versuchsbeginn waren zum Teil beim CYSUL, THERACANZAN und BAYRENA mittlere Werte um 5 mg% ersichtlich. Diese Konzentration wurde bis zu 24 Stunden nach der letzten Verabreichung gehalten.

Nach der Applikation von SULMET und THERACANZAN in Höhe von 2 x 50 mg/kg KGW sowie KELFIZIN, CYSUL und THERACANZAN in einer Menge von 2 x 25 mg/kg KGW zeigte sich die Tendenz, daß bei jüngeren Kälbern geringere Sulfonamidkonzentrationen auftreten.

Die Versuchsergebnisse zeigten, daß eine Applikation von Sulfonamiden über einen Milchaustauscher durchaus praktikabel ist, wobei die zur Zeit geforderten "therapeutischen Blutkonzentrationen" gut zu erreichen sind.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- ANTON, A.H. (1960) The relation between the binding of sulfonamides to albumin and their antibacterial efficiency.
J. Pharmac. exper. Ther. 129
282-290
- BADER, L. (1964) The results of the therapeutic treatment of cattle with the sulphonamide Ro 4-0517 (Roche) and the determination of Sulphonamide blood levels in treated cattle.
Vet. med. Diss., Bern
- BRATTON, A.C. u. (1939) A new coupling component for sulfanilamide determination
E.K. MARSHALL
J. Biol. Chem. 128, 537-550
- DAVIS, B.D. (1942) The binding of chemotherapeutic agents to protein and its effect on their distribution and activity.
Evaluation of chemotherapeutic agents.
Acad. Med. (Columbia University Press, N.Y.)
- DELLBRÜGGE, K. (1967) Versuche mit Bayrena in einer Landpraxis
Vet.-med. Nachr. 4, 395-400

- DETTLI, L. (1961) Der Konzentrationsbegriff in der Chemotherapie mit Sulfonamiden
Arzneimittel-Forsch. 11, 861-866
- DOST, F.H. (1953) Der Blutspiegel, Kinetik der Konzentrationsabläufe in der Kreislaufflüssigkeit
Arb.-Gemeinschaft med. Verlage GmbH, Georg Thieme, Leipzig
- DRUEY, J. u. (1942) Zur Bestimmung des Cibazols und anderer Sulfanilamide
G. OESTERHELD
Helvet. chim. acta 25, 753-760
- EGGER, P. (1946) "Die Verteilung der Sulfonamide im Organismus"
Benno-Schwabe-Verlag & Co, Basel
- FRANCIS, J. (1947) Bacterial chemotherapy in Veterinary medicine
Vet. Rec. 59, 131-137
- GENAZZANI, E. u. (1963) Binding capability of various sulfonamides to serum of different animal species.
G. PAGNINI
Am. J. vet. Res. 24, 1212-1216
- HAYES, A.F. u. (1949) Outbreak of calf diphteria controlled with Sulfamethazine
G.M. WRIGHT
J. Am. vet. med. Ass. 114
80-82

- HEIDRICH, H.J. u. (1960) Untersuchungen über die therapeutisch optimale Applikationsart und Dosierung von Sulmet bei Rindern, Kälbern und Schweinen durch Blutspiegelbestimmungen unter Berücksichtigung der Verträglichkeit, 1.Mitt.: Untersuchungen an Rindern
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 11, 205-209
- HEIDRICH, H.J. u. (1960) Untersuchungen über die therapeutisch optimale Applikationsart und Dosierung von Sulmet bei Rindern, Kälbern und Schweinen durch Blutspiegelbestimmungen unter Berücksichtigung der Verträglichkeit, 2.Mitt.: Untersuchungen an Kälbern
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 12, 229-231
- HEIDRICH, H.J., (1969) Untersuchungen über die Sulfonamidkonzentrationen im Plasma und in der Synovia gesunder Rinder bei intravenöser Applikation
M. MÜLLING, CH.
MERCK, W. RICHTER u.
CH. MARCKS
Dt. tierärztl. Wschr. 76, 637-638
- HEILMEYER, W. (1965) Antibiotica-Fibel
Georg Thieme Verlag, Stuttgart

- HINZ, W. (1960) Experimentelle Untersuchungen der Gewebsaffinität des Sulfadimethyloxazols
Arzneimittel-Forsch. 10, 626-628
- JAESCHKE, G. (1964) Untersuchungen über Sulfanilamidoaethoxypyridazin (SEZ) beim Pferde
Vet. med. Diss., F.U. Berlin
- JANIAK, M.J. (1964) Neue Entwicklung in der Prophylaxe und Therapie der Nutztiere
Schweizer Arch. Tierheilk. 106, 175-178
- KAEMMERER, K. (1970) Medizinalfutter, Möglichkeiten und Grenzen
Schweizer Arch. Tierheilk. 112, 166-182
- KAEMMERER, K. (1972) Wirkstoffe - Apokalypse oder Vernunft?
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 17, 322-324
- KALOW, W. (1962) Pharmacogenetics, Heredity and the Response to Drugs
W.B. Saunders Comp., Philadelphia-London
- KIEHN, M. (1969) Experimentelle und klinische Untersuchungen mit neuen Sulfo-
namiden aus der Reihe der Pyridazinone und Pyrimidine
Med. Diss., Hamburg

- KRAATZ, F. (1965) Untersuchungen über die Ver-
träglichkeit und die Wirkstoff-
Konzentration in Vollblut, Blut-
plasma und Milch nach parente-
ralen und enteralen Gaben von
Sulfamethylphenanzol (18605-Ba-
Ciba) beim Rind
Vet. med. Diss., F.U. Berlin
- MÜLLING, M. (1959) Untersuchungen über den Sulmet-
Blutspiegel beim Rind nach par-
enteraler und oraler Applika-
tion unter besonderer Berück-
sichtigung der Verträglichkeit
Vet. med. Diss., F.U. Berlin
- MÜLLING, M. u. (1962) Klinische Erfahrungen mit dem
H.A. BENTHIEN Sulfamethazin Sulmet bei der Be-
handlung verschiedener fieber-
hafter Erkrankungen der Rinder,
Kälber, Schafe und Schweine
Berl. Münch. tierärztl. Wschr.
75, 63-66
- MÜLLING, M. u. (1971) Sulfamethazin- und Furazolidon-
H.J. HENNING applikationen über einen Milch-
austauscher bei gesunden Käl-
bern.-Aufnahme, Verträglichkeit
und Plasmakonzentrationen
Berl. Münch. tierärztl. Wschr.
1, 1-3

- | | | |
|---|--------|---|
| NEWBOULD, B.B. u.
R. KILPATRICK | (1960) | Long-acting sulphonamides and
protein binding
Lancet I, 887-891 |
| QUERNHORST, J.H. | (1958) | Behandlungsversuche mit dem
Sulfamethazin-Präparat "SULMET"
(Cyanamid GmbH) bei verschie-
denen Krankheiten des Rindes
Vet. med. Diss., Hannover |
| REHM, W.F. u.
J. RIEDER | (1964) | Untersuchungen zur Frage eines
therapeutisch wirksamen Blut-
spiegels bei zwei Sulfonamiden
(Sulfamethazin und Sulfadime-
thoxin)
Arch. exp. Vet Med <u>19</u> , 807-812 |
| RIEDER, J. | (1959) | Anleitung zur Bestimmung von
Sulfonamiden in Blut und Urin
F. Hoffmann-La Roche, Basel |
| SCHEIDY, S.F. u.
E.K. TILLSON | (1947) | Concentration of Sulfadiazine,
Sulfamerazine and Sulfametha-
zine in the blood of cattle
Vet. Med. <u>42</u> , 252-254 |
| SCHÖNFELD, W. u.
J. KIMMIG | (1948) | Sulfonamide und Penicilline
Ferd. Enke Verlag, Stuttgart |
| SCHRÖDER, C.R.,
M. WELSH, R.L.
BURKHART u. P.H.
LANGER | (1949) | Sulfamethazine blood concentra-
tions in calves
Am. J. vet. Res. <u>10</u> , 63-65 |

- SILVESTRI, R., (1967) Long-acting Sulfonamides in
P. MAGNIFICO u. cattle: A study of pharmaco-
S. GLATSTEIN logic properties
Am. J. vet. Res. 28, 1783-1797
- SOHN, E. (1966) Vergleichende Untersuchungen
über den Sulfonamidgehalt in
Blut, Plasma und Gewebe bei
Rindern, Kälbern, Schweinen und
Ferkeln nach Applikation von
Sulfadimethoxin
Vet. med. Diss., F.U. Berlin
- SONNTAG, E. (1968) Sulfa-methoxy-diazin, ein neu-
es Sulfonamid für die Veteri-
närmedizin
Vet.-med. Nachr. 4, 288-310
- STOWE, C.M. u. (1963) The pharmacologic properties
D.S. SISODIA of Sulfadimethoxine in dairy
cattle
Am. J. vet. Res. 24, 525-536
- TOTH, B., (1961) Bindung der Sulfonamide an Ei-
H. KISS u. weiß
T. VALY-NAGY Arzneimittel-Forsch. 11, 652-657
- TRAUT, H. u. (1960) Kritische Betrachtungen zur Me-
H.P. KUEMMERLE thodik der Bestimmung von frei-
em und gebundenem bzw. Gesamt-
sulfonamid im Blut
Chemotherapie 1, 175-185

- WALTER, F. u. (1954) Indikation und Anwendung der
L. HEILMEYER Chemotherapeutica und Antibio-
tica
Antibiotica-Fibel, Georg Thieme
Verlag, Stuttgart
- WALTER, A.M. (1963) Beurteilungsgrundlagen neuer
Sulfonamide
Chemotherapia 5, 161-179
- WINKLER, W.van u. (1940) Acetylation of Sulfanilamides
C.W. CUTTING and Sulfapyrimidine in Cattle.
J. Pharmac. exper. Ther. 69,
40-44
- WÖHLER, F., (1961) Die Bindung des 2-Sulfanilami-
W. OTTE u. do-5-methoxy-pyrimidins an Ei-
H. JUNG weiß und seine Spiegel in Se-
rum, Geweben, Liquor und Galle
Arzneimittel-Forsch. 11, 736-
739
- WÖHLER, F. u. (1960) Über Eiweißbindung, Blut-, Li-
H. SPECKMANN quor- und Gewebsspiegel neuer
Sulfonamide.
Arzneimittel-Forsch. 11, 652-
657

Für die Überlassung des Themas und die stete Förderung meiner Arbeit bin ich Herrn Prof.Dr. M.Mülling zu aufrichtigem Dank verpflichtet.

Gleichfalls danke ich allen Angehörigen der Klinik, insbesondere Frä. I.Windisch, die mir bei der Durchführung der Versuche behilflich waren.

Den Firmen danke ich für die Überlassung der Versuchsmuster.

LEBENS LAUF

Am 31.7.1945 wurde ich, Michael Berger, als Sohn des Laborleiters Paul Berger und seiner Frau Gisela, geborene Winkelmann, in Berlin geboren.

1948 siedelten meine Eltern ins Ruhrgebiet über, wo ich von 1952 bis 1956 die Grimmschule in Gelsenkirchen-Horst besuchte.

Von 1956 bis 1965 besuchte ich das Max-Planck-Gymnasium in Gelsenkirchen-Buer, wo ich am 10.2.1965 die Hochschulreife erhielt.

Im Sommersemester 1965 begann ich das Studium der Veterinärmedizin an der Tierärztlichen Hochschule Hannover, das ich am 20.6.1971 mit Absolvierung des Staatsexamens abschloß.

Seit dem 1.12.1971 war ich an der Klinik für Klauentierkrankheiten und Fortpflanzungskunde als wissenschaftlicher Teilzeitassistent tätig, und seit dem 15.3.1973 bin ich wissenschaftlicher Assistent an der genannten Klinik.

1947-48

Am 21.7.1947 wurde Herr Michael Meyer, ein Sohn des
Laboranten Paul Meyer und seiner Frau Maria, ge-
borene Meyer, in Berlin geboren.

1948 wurde Herr Michael Meyer im September 1948, an
dem von 1947 bis 1948 die Geburtsurkunde in Berlin
ausgegeben wurde.

Am 21.7.1947 wurde Herr Michael Meyer im September 1948,
an dem von 1947 bis 1948 die Geburtsurkunde in Berlin
ausgegeben wurde.

Am 21.7.1947 wurde Herr Michael Meyer im September 1948,
an dem von 1947 bis 1948 die Geburtsurkunde in Berlin
ausgegeben wurde.

Am 21.7.1947 wurde Herr Michael Meyer im September 1948,
an dem von 1947 bis 1948 die Geburtsurkunde in Berlin
ausgegeben wurde.

